

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 419 722

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 79 00916

(54) Procédé d'obtention de microgranules de substances pharmaceutiques, gastro-résistants et entérosolubles, et microgranules ainsi obtenus.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 9/58, 37/14.

(22) Date de dépôt 15 janvier 1979, à 15 h 58 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Italie le 13 mars 1978, n. 21.193 A/78 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 41 du 12-10-1979.

(71) Déposant : BAYER ITALIA S.P.A. Société de droit italien, résidant en Italie.

(72) Invention de : Gilberto Dondi.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Harlé et Léchopiez.

La présente invention concerne un procédé de production de microgranules de substances pharmaceutiques, gastrorésistants et entérosolubles, et les microgranules produits par ce procédé.

5 Plus précisément, la présente invention concerne un procédé de production de microgranules de substances protéiques, gastrorésistants et entérosolubles, et les microgranules produits par ce procédé.

10 La formation de microgranules ou de microcapsules est une technique connue depuis de nombreuses années, et qui consiste à recouvrir d'une mince couche continue des particules de solides ou de liquides (gouttelettes) ou des suspensions de solides dans des liquides. De façon générale, ce procédé peut être divisé en trois étapes : a) formation d'un système à trois phases, constitué d'un véhicule liquide, d'une phase composée du matériau de revêtement, et des particules à recouvrir; b) application du ma-
15 tériel de revêtement sur les particules à recouvrir; c) durcissement du matériau de revêtement, formé généralement d'un matériau filmogène polymère.

20 On trouve une description détaillée de ce procédé de micro-capsulation par exemple dans "Rassegna Chimica", n° 4, 3-7 (1973).

Conformément à une autre technique connue, des noyaux de matière inerte peuvent être recouverts de couches d'une substance active, puis les noyaux ainsi préparés peuvent être recouverts avec des substances filmogènes. Ces techniques et d'autres encore sont décrites, par exemple, dans "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", et autres.

30 Dans la description de la présente invention, le terme "substances pharmaceutiques" désigne toute substance ou toute association de substances pharmacologiquement actives, qui sont supposées agir dans le milieu entérique sans possibilité d'une interaction quelconque au niveau gastrique.

35 Comme on le sait, l'administration de substances protéiques pharmacologiquement actives doit être faite en protégeant ces substances contre les sucs gastriques qui les détruiraient. D'autre part, le milieu gastrique doit être protégé, dans des cas déterminés, contre des effets locaux indésirés de certaines substances pharmaceutiques. Ces substances gastro-protégées ne doi-

vent être libérées que lorsqu'elles ont atteint le milieu entérique. On a pu réalisé une telle protection, par exemple par kératinisation ou par revêtement de comprimés et de granulés avec des vernis gastrorésistants.

5 L'utilisation de vernis gastrorésistants normalement employés dans des préparations pharmaceutiques est souvent entravée par des phénomènes d'incompatibilité, de telle sorte qu'on obtient des produits plus ou moins gastrorésistants et à peine entérosolubles.

10 On a maintenant trouvé qu'il est possible de remédier aux inconvénients cités ci-dessus et en même temps d'obtenir une libération graduelle de la substance pharmaceutique au niveau entérique, au moyen d'un revêtement de noyaux ou de particules de matière inerte avec les substances pharmaceutiques, en particulier
15 avec des substances protéiques, et en appliquant ensuite une combinaison de vernis spéciale, gastrorésistante.

La ferritine qui, comme on le sait, est une substance protéique normalement extraite de la rate du cheval et du bétail, a été récemment introduite dans la thérapie ferrugineuse per os,
20 où elle présente un intérêt considérable.

En fait, comme on le sait, dans ce domaine thérapeutique, on utilise beaucoup de sels de fer qui, tout en étant indiscutablement actifs, doivent être dosés avec soin afin de limiter au minimum les troubles d'intolérance qui pourraient survenir pendant
25 leur administration. Cependant, très souvent, même des dosages corrigés de ces sels de fer peuvent provoquer des malaises gastro-entériques, car ces sels de fer libèrent trop rapidement une quantité considérable de métal. On a essayé de remédier à ces inconvénients en utilisant des composés de fer organiques, et, même
30 mieux, en ayant recours à un produit physiologique, tel que la ferritine dont on a étudié les possibilités de s'intégrer elle-même rapidement dans le métabolisme du fer. Cependant, pour ne pas "étalement" son action, la ferritine devrait atteindre, dans un état intact, le niveau entérique où elle est absorbée.

35 Conformément au procédé selon l'invention, on obtient une préparation présentant une bien meilleure tolérance gastrique et générale, afin de permettre l'administration de substances pharmaceutiques à des doses supérieures aux doses usuelles, pendant une longue période de temps. Bien que, selon les renseigne-

ments de la littérature technique, le procédé de microcapsulation ait été utilisé pour le revêtement des substances les plus diverses, parmi lesquelles les enzymes sont également mentionnées, tous les essais faits en vue de préparer des microgranules de ferritine par ce procédé ont échoué. Cet échec est dû principalement à la formation de produits plus ou moins gastrorésistants et difficilement entérosolubles, quelle que soit l'épaisseur de la couche de revêtement (qui, naturellement, ne peut pas dépasser certaines valeurs).

10 L'invention a donc pour objet un procédé pour l'obtention de microgranules de substances pharmaceutiques, gastrorésistants et entérosolubles, en particulier de substances protéiques, lequel procédé supprime les inconvénients associés aux procédés connus jusqu'à maintenant.

15 L'invention concerne également les microgranules de substances pharmaceutiques, gastrorésistants et entérosolubles, en particulier de substances protéiques comportant une couche de revêtement parfaitement imperméable aux sucs gastriques. Ces objets et d'autres encore sont obtenus par le procédé et le produit selon
20 l'invention.

Le procédé selon la présente invention consiste à appliquer de façon répétée de petites quantités d'une suspension dans un véhicule liquide de ladite substance pharmaceutique, sur des noyaux de matière inerte ou sur des noyaux de granules contenant une substance pharmaceutique, et, après chaque application, à recouvrir
25 les noyaux avec de petites quantités d'une substance absorbante anti-agglomérante, puis à recouvrir les particules ainsi traitées avec une solution de sucre, à laisser sécher, puis à recouvrir les particules avec une première pellicule de polymère obtenu à partir d'une émulsion à 30% d'un copolymère d'acide méthacrylique et
30 de méthacrylate de méthyléthyle, puis avec une seconde pellicule de polymère obtenu à partir d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle.

Selon une variante le procédé de l'invention consiste à appliquer, par petites portions, une solution de sucre soit sur des
35 noyaux de substance inerte soit sur des noyaux de granules contenant une substance pharmaceutique, puis à appliquer un mélange de la substance pharmaceutique et d'une matière absorbante anti-agglomérante, à traiter les particules ainsi obtenues par une solution de su/
~~cre, puis à les~~

laisser sécher, puis à recouvrir les particules séchées avec une première pellicule de polymère obtenu à partir d'une émulsion à 30% d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyléthyle, puis avec une seconde pellicule de polymère obtenu à partir d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle.

Pour la production de microgranules selon l'invention, on peut utiliser tout type de noyaux de matière inerte, communément utilisé dans la préparation de médicaments à administrer per os, ou de noyaux de granules contenant des substances pharmaceutiques, la dimension des granules étant comprise entre 0,1 et 0,8 mm, de préférence entre 0,3 et 0,5 mm.

Comme exemples représentatifs de matière inerte utilisable selon l'invention, on peut citer le saccharose, le lactose, l'amidon, seuls ou mélangés entre eux.

Comme matière absorbante-antiagglomérante, on peut avoir recours à toute matière utilisée à cette fin dans l'industrie pharmaceutique. Parmi ces substances, on peut citer, par exemple, le talc, l'amidon, des mélanges de silice colloïdale avec le talc et l'amidon.

À titre d'exemple de première pellicule de polymère, on peut citer les laques contenant une émulsion à 30% d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyléthyle, un plastifiant hydrosoluble, une matière absorbante et anti-agglomérante et de l'eau et, à titre d'exemple de seconde pellicule de polymère, on peut citer les laques contenant un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle, un plastifiant et un solvant cétonique ou un mélange alcool/cétone.

Des substances utilisables pour la formation de la couche de sucre sont, par exemple, le saccharose seul ou associé avec du talc, du bioxyde de titane, et similaires.

La présente invention concerne également les microgranules de substances pharmaceutiques, gastrorésistants et entérosolubles. Ces granules sont caractérisés en ce que, sur un noyau d'une matière inerte ou sur des noyaux de granules contenant une substance pharmaceutique, on applique (a) des couches alternées d'une substance pharmaceutique et d'une matière absorbante et anti-agglomérante, (b) une couche de sucre, (c) une pellicule de poly-

mère obtenu à partir d'une émulsion à 30% d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyléthyle, (d) une pellicule de polymère obtenu à partir d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle.

- 5 Selon une variante de l'invention, les microgranules sont caractérisés en ce que, sur un noyau d'une matière inerte ou sur des noyaux de granules contenant une substance pharmaceutique, on applique (a) une couche de sucre, (b) une ou plusieurs couches d'une substance pharmaceutique et d'une matière absorbante et anti-agglomérante, (c) une couche de sucre, (d) une pellicule de polymère obtenu à partir d'une émulsion à 30% d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyléthyle, (e) une pellicule de polymère obtenu à partir d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle.

- 15 Les exemples suivants, se rapportant à la préparation de microgranules de ferritine, gastrorésistants et entérosolubles, sont donnés à titre d'illustration de l'invention. Tout homme de l'art pourra aisément remplacer la ferritine par d'autres substances protéiques ou d'autres substances pharmaceutiques en général; les exemples suivants n'ont donc aucune valeur limitative.

20 Sauf mentions contraires, les indications de parties et de pourcentages s'entendent en poids.

EXEMPLE 1

- Sur 250g de noyaux de saccharose ou de toute autre substance inerte ayant une dimension de noyau comprise entre 0,3 et 0,5 mm, on applique, par portions, par pulvérisation, une suspension (préalablement homogénéisée par un turboagitateur) ayant la composition suivante :

30	poudre de ferritine, sèche (186 mg Fe/g)	120g
	eau déminéralisée	240g
	alcool (96°)	60g

Après chaque pulvérisation, les noyaux ont été traités par de petites quantités de talc qui est dispersé uniformément sur toute la masse.

- 35 Une fois l'application de la suspension de ferritine terminée, on a recouvert les particules ainsi obtenues, par pulvérisation d'une solution de saccharose à 50% jusqu'à obtention d'un poids de 500g. On a séché les noyaux ainsi traités pendant

une nuit. Puis, sur ces particules, on a pulvérisé une première laque ou vernis ayant la composition suivante :

5	Suspension aqueuse à 30% de copolymères d'acide méthacrylique et de méthacrylate	50,0%
	de méthyléthyle	
	Triacétine	1,5%
	Talc	6,0%
	Eau	42,5%

Après le traitement, le poids était de 590g.

10 Après quoi, on a appliqué une seconde laque (toujours par pulvérisation) ayant la composition suivante :

15	Copolymères d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle	12,50%
	Phtalate de dibutyle	1,25%
	Isopropanol	40,0%
	Acétone	46,25%

Poids final = 600g.

C'est ainsi qu'on a obtenu un produit qui s'est avéré être gastrorésistant après un traitement d'une heure avec un suc
20 gastrique artificiel selon la norme USP XIX et entérosoluble après un traitement de 2 heures avec un suc entérique artificiel selon la norme USP XIX.

Limites de transfert :

25	1) dans le suc gastrique	< 10%
	2) dans le suc entérique	> 85%

On peut remplacer la triacétine par toute autre substance plastifiante hydrosoluble, à condition qu'elle soit autorisée par les règlements usuels pour la préparation des médicaments.

30 Le dibutylphtalate peut être remplacé par le dioctylphtalate, l'huile de ricin hydrogénée et similaires.

Le talc, dans la première laque, peut être appliqué séparément de façon extemporanée au lieu d'être ajouté à la laque elle-même.

35 EXEMPLE 2

On a traité 150g de noyaux d'un granulat de lactose-saccharose ayant des granules compris entre 0,3 et 0,5 mm, par une faible quantité d'une solution de saccharose à 50% jusqu'à

ce que les noyaux eux-mêmes solent uniformément humidifiés. Puis, on a appliqué dessus une petite portion d'un mélange ferritine:talc (1:1). On a répété ces traitements jusqu'à ce qu'on ait appliqué 240g du mélange ferritine:talc.

- 5 Lorsque cette opération a été terminée, on a traité les noyaux ainsi obtenus avec une solution de saccharose à 50% jusqu'à l'obtention d'un poids de 500g.

On a séché les particules ainsi traitées. Puis, on a recouvert ces particules en les pulvérisant de faibles quantités d'une laque ayant la composition suivante :

	Suspension aqueuse à 30% d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyléthyle	50,0%
	Triacétine	1,5%
15	Talc	6,0%
	Eau	42,5%

Après le traitement, le poids était de 590g.

- On a appliqué ensuite une seconde couche de laque (jours par pulvérisation), ayant la composition suivante :
- | | | |
|----|--|--------|
| 20 | Copolymère d'acide méthacrylique/méthacrylate de méthyle | 12,50% |
| | Phtalate de dibutyle | 1,25% |
| | Isopropanol | 40,00% |
| | Acétone | 46,25% |

- 25 Poids final = 600g.

On a ainsi obtenu un produit gastrorésistant après un traitement d'une heure avec un suc gastrique artificiel selon la norme USP XIX et entérosoluble après 1 heure de traitement avec un suc entérique artificiel selon la norme USP XIX.

- 30 Limites de transfert :
- | | |
|--------------------------|-------|
| 1) dans le suc gastrique | < 10% |
| 2) dans le suc entérique | > 85% |

EXEMPLE 3

- 35 Sur 250g de noyaux de granulat de ferritine avec de l'amidon ou une autre matière inerte dans les proportions 1:1, ayant des dimensions de granules comprises entre 0,3 et 0,5 mm, on a appliqué par/pulvérisation une suspension (préalablement homogénéisée avec un turboagitateur) ayant la composition suivante :

Poudre de ferritine sèche (186 mg Fe/g)	120g
Eau déminéralisée	240g
Alcool (96°)	60g

Après chaque pulvérisation, on a traité les noyaux avec
 5 de petites quantités de talc qu'on a dispersé uniformément sur
 toute la masse.

Lorsque l'application de la suspension de ferritine a
 été terminée, on a pulvérisé sur les particules ainsi obtenues
 une solution de saccharose à 50% jusqu'à obtention d'un poids de
 10 500g. On a séché les noyaux ainsi obtenus pendant une nuit. Puis,
 on a recouvert les particules par pulvérisation d'une première la-
 que ayant la composition suivante :

	Suspension aqueuse à 30% d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate	
15	de méthyléthyle	50%
	Triacétine	1,5%
	Talc	6,0%
	Eau	42,5%

Poids après traitement = 590g.

20 On a ensuite appliqué, toujours par pulvérisation, une
 seconde laque ayant la composition suivante :

	Copolymères d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle	12,50%
	Phtalate de dibutyle	1,25%
25	Isopropanol	40,00%
	Acétone	46,25%

Poids final = 600g.

On a ainsi obtenu un produit qui s'est avéré être gas-
 trorésistant après un traitement d'une heure avec un suc gastri-
 30 que artificiel selon la norme USP XIX et entérosoluble après un
 traitement de deux heures avec un suc entérique artificiel selon
 la norme USP XIX.

Limites de transfert :

	1) dans le suc gastrique	< 10%
35	2) dans le suc entérique	> 85%

EXEMPLE 4

On a traité 150g de noyaux granulés de ferritine : ami-
 don 1:1, dont la dimension des granules était comprise entre 0,3

0,5mm, par une petite quantité d'une solution de saccharose à 50% jusqu'à ce que les noyaux soient uniformément humidifiés. Puis, on a appliqué une petite portion d'un mélange ferritine : talc 1 : 1. On a répété ces traitements jusqu'à ce qu'on ait appliqué 240g du
 5 mélange ferritine:talc.

Une fois cette opération terminée, on a traité les noyaux ainsi obtenus avec une solution de saccharose à 50% jusqu'à obtention d'un poids de 500g.

On a séché les particules ainsi traitées, puis on les
 10 a recouvertes, par pulvérisation, de petites quantités d'une laque ayant la composition suivante :

	Suspension aqueuse à 30% de copolymère d'acide méthacrylique/méthacrylate de méthyléthyle	50,0%
15	Triacétine	1,5%
	Talc	6,0%
	Eau	42,5%

Poids après traitement : 590 g.

On a ensuite appliqué, toujours par pulvérisation,
 20 une seconde laque ayant la composition suivante :

	Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle	12,50%
	Phtalate de dibutyle	1,25%
	Isopropanol	40,00%
25	Acétone	46,25%.

Poids final : 600g.

On a ainsi obtenu un produit qui s'est avéré être gas-
 trorésistant après une heure de traitement avec un suc gastri-
 que artificiel selon la norme USP XIX et entérosoluble après 1
 30 heure de traitement avec un suc entérique artificiel selon la
 norme USP XIX.

Limites de transfert :

1) dans le suc gastrique	< 10%
2) dans le suc entérique	> 85%.

REVENDEICATIONS

1. Procédé d'obtention de microgranules d'une substance pharmaceutique, gastrorésistants et entérosolubles, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer de façon répétée de petites quantités
5 d'une suspension dans un véhicule liquide de ladite substance pharmaceutique, sur des noyaux de matière inerte ou sur des noyaux de granules contenant une substance pharmaceutique, et, après chaque application, à recouvrir les noyaux avec de petites quantités d'une substance absorbante anti-agglomérante, puis à recouvrir les particules ainsi traitées avec une solution de sucre, à laisser sécher, puis à recouvrir les particules avec une première pellicule de polymère obtenu à partir d'une émulsion à 30% d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyléthyle, puis avec une seconde pellicule de polymère obtenu à partir d'un copolymère
10 d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle.

2. Procédé d'obtention de microgranules d'une substance pharmaceutique, gastrorésistants et entérosolubles, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer, par petites portions, une solution de sucre, soit sur des noyaux de substance inerte, soit sur des noyaux
20 de granules contenant une substance pharmaceutique, puis à appliquer le mélange de la substance pharmaceutique et d'une matière absorbante anti-agglomérante, à traiter les particules ainsi obtenues par une solution de sucre puis à les laisser sécher, puis à recouvrir les particules séchées avec une première pellicule de polymère obtenu à partir d'une émulsion à 30% d'un copolymère d'acide
25 méthacrylique et de méthacrylate de méthyléthyle, puis avec une seconde pellicule de polymère obtenu à partir d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle.

3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la première pellicule de polymère est obtenue au moyen
30 d'une application d'une laque contenant une émulsion à 30% d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyléthyle, un plastifiant hydrosoluble, une matière absorbante et anti-agglomérante et de l'eau, et la seconde pellicule de polymère est obtenue au moyen d'une application d'une laque contenant un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle, un plastifiant et un solvant cétonique ou un mélange alcool/cétone.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 3 pour l'obtention de microgranules de ferritine, gastro-résistants et entérosolubles, caractérisé en ce qu'on applique, par pulvérisation, de petites quantités d'une suspension de ferritine homogénéisée, sur des noyaux de matière inerte ou d'un granulat de ferritine et de matière inerte, et, après chaque application, on recouvre les noyaux avec de petites quantités de matière absorbante et anti-agglomérante, on recouvre les particules ainsi traitées avec une solution de sucre, on les laisse sécher et on recouvre ensuite les particules séchées avec une première pellicule de polymère obtenu à partir d'une émulsion à 30% d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyléthyle, d'un plastifiant, d'une matière absorbante et anti-agglomérante et d'eau, puis avec une seconde pellicule de polymère obtenu à partir d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle, d'un plastifiant, et d'un solvant cétonique ou d'un mélange alcool/cétone.

5. Procédé selon l'une des revendications 2 ou 3 pour l'obtention de microgranules de ferritine, gastrorésistants et entérosolubles, caractérisé en ce qu'on applique par petites portions une solution de sucre soit sur des noyaux de substance inerte, soit sur un granulat de substance inerte et de ferritine, puis on applique par petites portions un mélange de ferritine et d'une matière absorbante et anti-agglomérante, on traite les particules ainsi obtenues par une solution de sucre, on laisse sécher et on recouvre les particules séchées avec une première pellicule de polymère obtenu à partir d'une émulsion à 30% d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyléthyle, d'un plastifiant, d'une matière absorbante anti-agglomérante et d'eau, puis avec une seconde pellicule de polymère obtenu à partir de copolymères d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle, d'un plastifiant et d'un solvant cétonique ou d'un mélange alcool/cétone.

6. Microgranules d'une substance pharmaceutique, gastrorésistants et entérosolubles, caractérisés en ce que, sur un noyau d'une matière inerte ou sur des noyaux de granules contenant une substance pharmaceutique, on applique (a) des couches alternées d'une substance pharmaceutique et d'une matière absor-

bante et anti-agglomérante, (b) une couche de sucre, (c) une pellicule de polymère obtenu à partir d'une émulsion à 30% d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate^{de méthyléthyle}/, (d) d'une pellicule de polymère obtenu à partir d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle.

7. Microgranules d'une substance pharmaceutique, gastro-résistants et entérosolubles, caractérisés en ce que, sur un noyau d'une matière inerte ou sur des noyaux de granules contenant une substance pharmaceutique, on applique (a) une couche de sucre, (b) une ou plusieurs couches d'une substance pharmaceutique et d'une matière absorbante et anti-agglomérante, (c) une couche de sucre, (d) une pellicule de polymère obtenu à partir d'une émulsion à 30% d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyléthyle, (e) une pellicule de polymère obtenu à partir d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle.

8. Microgranules de ferritine, gastrorésistants et entérosolubles, caractérisés en ce que sur un noyau d'une matière inerte et sur des noyaux de granules contenant de la ferritine et une matière inerte, on applique (a) des couches alternées de ferritine et d'une matière absorbante et anti-agglomérante, (b) une couche de sucre, (c) une pellicule de polymère obtenu à partir d'une émulsion à 30% de copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyléthyle, (d) une pellicule de polymère obtenu à partir d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle.

9. Microgranules de ferritine gastro-résistants et entérosolubles, caractérisés en ce que, sur un noyau d'un granulat de ferritine et de matière inerte, on applique (a) une couche de sucre, (b) des couches de ferritine et d'une matière absorbante et anti-agglomérante, (c) une couche de sucre, (d) une pellicule de polymère obtenu à partir d'une émulsion à 30% d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyléthyle, (e) une pellicule de polymère obtenu à partir d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle.